

Nežádoucí účinky radioterapie a radiobiologické modelování

Zdeňka Pechačová¹, Radka Lohynská², Tomáš Kořínek^{3,4}, Tereza Drbohlavová¹, Miloslav Pála¹

¹Ústav radiační onkologie, 1. LF UK a Fakultní nemocnice Bulovka, Praha

²Onkologická klinika, 1. LF UK a Fakultní Thomayerovy nemocnice, Praha

³Státní ústav radiační ochrany, v. v. i., Praha

⁴Ústřední vojenská nemocnice – Vojenská fakultní nemocnice, Praha

Radioterapie patří k nejúčinnějším modalitám onkologické léčby, ale její využití je zatíženo rizikem rozvoje nežádoucích účinků. Při plánování léčby zářením je nezbytné maximálně šetřit okolní zdravé tkáně k zajištění přijatelného rizika toxicity a k zachování dobré kvality života pacientů. Nežádoucí účinky ozařování vznikají na podkladě různých patofyziologických mechanismů a jejich závažnost je ovlivněna množstvím biologických a klinických faktorů, dále aplikovanou dávkou, velikostí ozařovaného objemu, radiomickými charakteristikami nebo individuální radiosenzitivitou. Na podkladě těchto parametrů je možné různými způsoby predikovat riziko rozvoje nežádoucích účinků radioterapie. Předkládané sdělení nabízí základní přehled mechanismů rozvoje poradiační toxicity a možností predikce těchto projevů radiobiologickými nástroji – projekt QUANTEC, modelování na podkladě EUD, NTCP a s využitím metod umělé inteligence. Prediktivní modely mohou prohloubit pochopení toxicity radioterapie a do budoucna mohou přispět k individualizaci léčebného přístupu za účelem dosažení maximálního přínosu a minimalizace toxicity léčby.

Klíčová slova: radioterapie, nežádoucí účinky, radiobiologie.

Adverse effects of radiotherapy and radiobiological modelling

Radiotherapy is one of the most effective modalities of cancer treatment, however its application is associated with the risk of adverse effects. When planning radiation treatment, it is essential to spare the surrounding healthy tissues as much as possible to ensure an acceptable risk of toxicity and to maintain a good quality of life for patients. Radiation side effects result from diverse pathophysiological mechanisms and their severity is modulated by a variety of biological and clinical factors, as well as the applied dose, the size of the irradiated volume, radiomic characteristics or individual radiosensitivity. Based on these parameters, the risk of developing adverse effects of radiotherapy can be predicted by different methods. This paper offers a basic overview of the development mechanisms of radiation toxicity and the possibilities of predicting these effects by radiobiological tools – QUANTEC project, modelling based on EUD, NTCP and using artificial intelligence methods. Predictive models can strengthen the understanding of radiotherapy toxicity and in the future may contribute to individualize the treatment approach to maximize benefit and minimize toxicity.

Key words: radiotherapy, adverse effects, radiobiology.

Úvod

Radioterapie patří k nejúčinnějším metodám léčby nádorů. Z důvodu rizika šíření

nádorových buněk do okolních tkání bývá do cílových objemů zahrnut i lem okolní zdravé tkáně (Obr. 1) a k zatížení okolních struktur

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Práce byla podpořena interním grantem Fakultní nemocnice Bulovka – č. grantu 21.23-IGS04-24 a MZ ČR – RVO (FNBuL, 00064211).

Cit. zkr: *Onkologie*. 2024;18(2):137-141

<https://doi.org/10.36290/xon.2024.025>

Článek přijat redakcí: 29. 11. 2023

Článek přijat k tisku: 3. 1. 2024

MUDr. Zdeňka Pechačová

zdenka.pechacova@bulovka.cz

přispívá také rozptýlené záření. Změnám ve zdravých tkáních se tedy nelze při ozařování zcela vyhnout a radioterapie je vždy spojena s jistým rizikem toxicity. Při plánování radioterapie je proto nezbytné maximálně šetřit okolní zdravé tkáně k zajištění přijatelného rizika akutních a pozdních nežádoucích účinků léčby a k zachování dobré kvality života pacientů (1).

Radioterapie – základní pojmy a definice

Plánování radioterapie je prováděno na podkladě nativních CT (počítačová tomografie) snímků, které poskytují údaje o elektronové denzitě a je možné je využít k určení dávkové distribuce. Vyšetření je provedeno v definované poloze, která je poté co nej přesněji reprodukována před každou frakcí záření. Pro přesnější definici cílových objemů je využívána fúze snímků s nálezy dalších zobrazovacích metod – kontrastní CT, magnetická rezonance (MRI) nebo PET (pozitronová emisní tomografie)/CT.

Radiační onkolog definuje ve snímcích cílové objemy:

GTV (Gross Tumor Volume) – objem nádoru prokazatelně určený diagnostickými zobrazovacími metodami nebo klinickým vyšetřením.

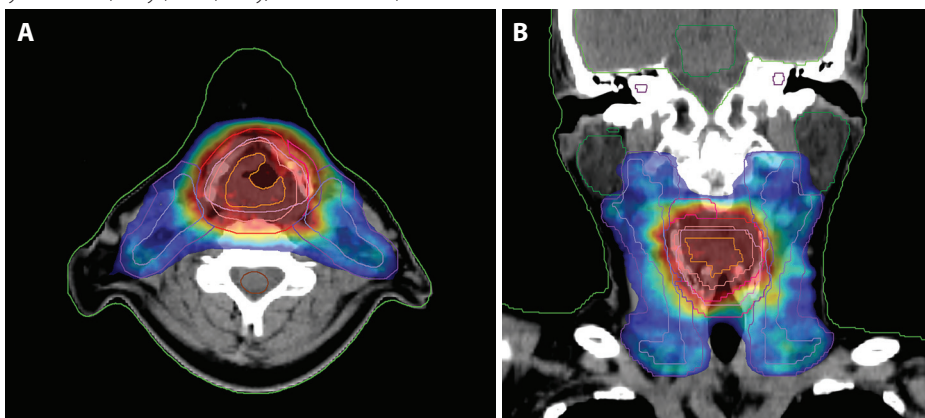
CTV (Clinical Target Volume) – anatomicko-klinický objem, který je definován jako GTV s lemem zahrnujícím oblast mikroskopického šíření nádoru a případně i se spádovými lymfatickými oblastmi. Při určování tohoto objemu jsou využívány doporučené postupy, je brána v úvahu invazivita tumoru a pravděpodobnost jeho šíření.

PTV (Planning Target Volume) – geometrický pojem, který kompenzuje nepřesnosti způsobené pohybem a změnou velikosti jednotlivých orgánů nebo nepřesností při nastavení pacienta. Vychází z přístrojových možností daného pracoviště i z praktických zkušeností.

OaR (Organs at Risk) – orgány a tkáně v okolí cílového objemu, jejichž radiosenzitivita musí být při plánování vzata v úvahu a může významně ovlivnit plánování léčby nebo předepsanou dávku na PTV (1).

Radiologický fyzik poté provede fyzikální výpočet plánu na podkladě dávkového

Obr. 1. Ozařovací plán pacientky s karcinomem laryngu T2N0M0, ozařovací technika VMAT-SIB, přístroj Versa HD (Elekta). Předepsaná dávka: tumor s lemem 69,96 Gy ($33 \times 2,12$ Gy), larynx 59,4 Gy ($33 \times 1,8$ Gy), spádová lymfatika 54,12 Gy ($33 \times 1,64$ Gy). A – axiální řez, B – koronární řez



předpisu na PTV a dávkových omezení (dose constraints) na oblast OaR (Obr. 1). Ozařovací plán je hodnocen z hlediska pokrytí cílového objemu předepsanou dávkou a vyhovujícího šetření rizikových orgánů.

Akutní a pozdní poradiační toxicita

Nežádoucí účinky rozlišujeme dle časového vztahu k provedení léčby na akutní, projevující se v průběhu ozařování a do tří měsíců po léčbě, a pozdní, které se rozvíjejí v odstupu měsíců nebo let po léčbě.

Akutní toxicita je rozdělována podle rozsahu projevů na systémovou a lokální. Systémové nežádoucí účinky se mohou projevit ve formě tzv. postradiačního syndromu – soubor subjektivních (apatie, únava, bolesti hlavy, nechutenství, nevolnosti) a objektivních (odchylky hladin krevního obrazu) změn. Příčiny jsou často multifaktoriální na podkladě účinku ionizujícího záření na organismus, roli hraje uvolnění katabolitů po rozpadu buněk nebo psychický stav pacienta. V rámci diferenciací diagnostiky je vhodné vyloučit jiné příčiny těchto obtíží (1).

Lokální toxicita je poměrně častá a projevuje se typickými nežádoucími účinky dle ozařované lokality – poruchy krevetvorby, radiodermatitida, alopecie, mukosita, ztráta chuti, xerostomie, nevolnosti, polakisurie, dysurie, průjmy a další. Tyto projevy vznikají ve tkáních s vysokou proliferační aktivitou, kde jsou buňky hierarchicky uspořádány dle stupně diferenciace (tkáně typu H – hierarchické) – z kmenových buněk se vyvíjejí diferencované buňky (např. epitelová nebo hematopoetická tkáň). Intenzita těchto dějů

závisí na rychlosti obnovy kmenových buněk a jejich následného zrání do buněk diferencovaných (1). Projevy toxicity léčby zářením lze zmírňovat dodržováním režimových opatření pro ochranu kůže a sliznic a doporučenou podpůrnou léčbou (2, 3).

Pozdní toxicita po radioterapii se rozvíjí s odstupem měsíců nebo let a představuje zásadní komplikaci léčby. Jedná se o ireparabilní změny, které se v průběhu času zhoršují a výrazně narušují kvalitu života – proto je důležité minimalizovat riziko jejich vzniku při plánování radioterapie.

Projevy vznikají na podkladě změn v parenchymu, poruch pojivové tkáně (fibroprodukcce), změn v mikrovaskularizaci, působením inflamatorních cytokinů a dalšími mechanismy (1). Tkáně zodpovědné za rozvoj pozdních nežádoucích účinků jsou označovány jako typ F (flexibilní), v nichž se neodlišují proliferující a funkční buňky; buňky mohou zastávat tyto role dle okolností (vazivová nebo nervová tkáň).

V důsledku změny diferenciace fibroblastů vznikají fibrózy podkoží a jiné fibrotické změny v ozařovaném objemu. Dalšími projevy pozdní toxicity jsou: suchost sliznic, dysfagie, hypotyreóza, snížení sluchu, sterilita, sraštění močového měchýře, radionekróza (CNS, skelet), stenózy, ulcerace, píštěle, kognitivní deficit po ozaření CNS (zejména některých oblastí – hippocampus), neuropatie, osteoporóza a další (1).

Důležitou roli v rozvoji pozdních změn hraje změna endotelu drobných cév, což vede k omezenému přísunu živin a kyslíku a následnému rozvoji atrofie parenchymu orgánů. V cévní struktuře často dochází k rozvoji teleangiektázií, které mohou vést v oblasti sliznic

nebo v mozku ke zvýšenému riziku krvácení, ale v jiných lokalitách mají pouze kosmetický efekt (kůže).

Postupy při indikaci radioterapie i samotné plánování léčby v konkrétních případech mají být vždy vedeny tak, aby přínos léčby pro pacienta převyšoval rizika nežádoucích účinků, zejména pozdních, které dlouhodobě nepříznivě ovlivňují kondici a kvalitu života pacienta. Během sledování pacientů po léčbě by měly být projevy pozdní toxicity aktivně vyhledávány a včas zmírňovány vhodnou léčbou.

Patofyziologie toxicity radioterapie

Frakcionační schéma radioterapie je stanoveno se záměrem předcházet akcelerované repopulaci nádorových buněk, což zároveň vysvětluje načasování reakcí zdravých tkání a procesy regenerace těchto tkání po ozáření. První minuty po ozáření vzrůstají ve tkáních hladiny bioaktivních molekul, které indukují v submukóze zánětlivý proces. Jedná se zejména o kaskády prozánětlivých cytokinů a chemokinů (TNF – tumor necrosis factor, interleukiny – IL-6, IL-1), růstové faktory fibroblastů (TGF – transforming growth factor), dále stoupá permeabilita kapilár, což umožňuje přestup imunitních buněk (neutrofily, makrofágy) (4). Proliferace kmenových buněk klesá a v důsledku akumulace poradiačního poškození dochází k defektu epitelu. Tyto děje navíc suprimují rozpoznání zánětu a inhibují regeneraci epitelu. Zdravé tkáně jsou též ovlivněny kyslíkovými radikály a dalšími reaktivními formami kyslíku (ROS – reactive oxygen species), jež ve tkáních vznikají v důsledku působení ionizujícího záření. Rychlý nárůst ROS vede k nerovnováze antioxidantních mechanismů a k vystavení buněčných struktur vlivu ROS – dochází k oxidativnímu poškození (4).

Pozdní nežádoucí účinky, které vznikají jako důsledek akutní toxicity, jež přechází do chronických změn, se nazývají **konsekvenční pozdní změny**. Vznikají obvykle ve tkáních se smíšeným uspořádáním, které vykazují charakteristiky hierarchického i flexibilního uspořádání, a jsou ovlivněny zejména celkovou dobou léčby (4). Předpokládá se, že tyto efekty vznikají z důvodu opožděné reepitalizace a přetrvávajícího porušení slizniční bariéry v důsledku akutních poradiačních změn, což

omezuje odolnost vůči infekci nebo jinému dráždění tkáně. Cytokiny produkované během akutní reakce aktivují další imunitní buňky, které secernují faktory ovlivňující následně i rozvoj pozdních změn ve tkáních.

Oproti tomu pozdní změny ve tkáních, které závisí přímo na expozici tkání ionizujícímu záření, jsou označovány jako **generické pozdní změny**. Jsou významně ovlivněny frakcionačním schématem, absorbovanou dávkou záření i celkovým objemem ozářených tkání a nesouvisí s akutní toxicitou. Nejčastějšími patofyziologickými mechanismy v rámci rozvoje pozdní toxicity je progresivní akumulace kolagenu, trvalé narušení struktury vaziva, změny mikrovaskulatury, produkce profibrotických růstových faktorů a ztráta elasticity (atrofie) (4). Narušení chování buněk indukuje nespecifické fibrotizující změny, které poté vedou k abnormalitám ve funkci orgánů (4). Dalším příkladem tohoto typu efektu je poradiační neuropatie, která hraje významnou roli v rozvoji nervosvalových dysfunkcí (oblast hlavy a krku, pánve i další).

Probíhají výzkumy za účelem identifikace genetických predispozic k rozvoji těchto změn fibroblastů a dalších tkání účastnících se na rozvoji pozdní toxicity po ozáření.

Faktory ovlivňující nežádoucí účinky radioterapie

Rozvoj pozdních nežádoucích účinků je ovlivněn velikostí ozařovaného objemu, aplikovanou dávkou i faktory souvisejícími s multimodální léčbou – kombinace s pooperačními změnami nebo akcentace změn při konkomitní chemoterapii. Frakcionační schéma, tedy velikost jednotlivé dávky a uplatnění časového faktoru (5, 6), má významný vliv na rozvoj časných i pozdních nežádoucích účinků. Pro závažnost akutní reakce je zásadní počet frakcí a celková doba léčby, ale pro pozdní reakce je určující spíše velikost jednotlivé dávky – pozdně reagující tkáně jsou významněji poškozeny vyšší jednotlivou dávkou záření (1).

Rozvoj toxicity ovlivňuje též zvolená technika záření a parametry ozařovacího svazku – v rámci plánování radioterapie je tedy nezbytné zohledňovat přínos a rizika léčby při hodnocení parametrů ozařovacích plánů a při rozhodování o nejvhodnějším způsobu provedení léčby.

Individuální citlivost k ionizujícímu záření je obtížně odhadnutelná, protože nejsou známé spolehlivé biomarkery vyšší radiosenzitivity zdravých tkání. Ovlivnění radiosenzitivity je dokumentováno u poruch mechanismů opravy DNA a u mutací genů účastnících se reparační DNA (7). Většina radiosenzitivních syndromů spojených s mechanismy reparační DNA je autozomálně recesivně dědičná; příkladem jsou ataxia teleangiectasia, Nijmegenský syndrom lomivosti, xeroderma pigmentosum a další. Radioterapie je u většiny homozygotních pacientů s recesivními radiosenzitivními syndromy kontraindikována. Asymptomatictí heterozygoti mohou mít zvýšené riziko vzniku nádorů a u malé části pacientů existuje i mírně zvýšené riziko intolerance léčby zářením, nicméně indikaci k radioterapii tyto skutečnosti nelimitují. Vysoké riziko sekundárních malignit po radioterapii je kontraindikací adjuvantního ozařování u Liova-Fraumeniho syndromu (7).

Modelování poradiační toxicity zdravých tkání

První koncepty predikce nežádoucích účinků

Ačkoli od počátku využívání radioterapie existoval předpoklad závislosti výskytu komplikací zdravých tkání na velikosti dávky a objemu tkáně, první vědecká práce popisující vztah mezi ozářeným objemem a aplikovanou dávkou při konvenční frakcionaci byla publikována až v 90. letech 20. století (8).

Pro modelování pravděpodobnosti poškození zdravých tkání byl později využíván koncept minimální a maximální toleranční dávky TD 5/5 a TD 50/5, které vyjadřují 5 %, resp. 50 % riziko rozvoje závažných komplikací v 5 letech po ukončení radioterapie (9). Hodnoty se uváděly pro ozáření celého orgánu, jedné třetiny a dvou třetin orgánu. Byla tedy zohledněna závislost rozvoje nežádoucích účinků v orgánech na ozářeném objemu (1).

Dávkově-objemový histogram

S rozvojem technologií v radioterapii byly získávány přesnější informace o dávkovém pokrytí cílových objemů a rizikových struktur a v současné době plánovací systémy poskytují komplexní přehled o distribuci dávky v orgánech. Jednoduchou a přehlednou formou pre-

zentace dávkově objemového zatížení orgánů je dávkově objemový histogram – dose-volume histogram (DVH), který poskytuje dvojrozměrnou informaci o rozložení dávky v cílových objemech a rizikových orgánech. Podle způsobu tvorby grafu můžeme získat diferenciální DVH nebo častěji používaný kumulativní DVH, který představuje prakticky dobře využitelný nástroj pro představu o pokrytí cílového objemu a zatížení rizikových struktur (Obr. 2).

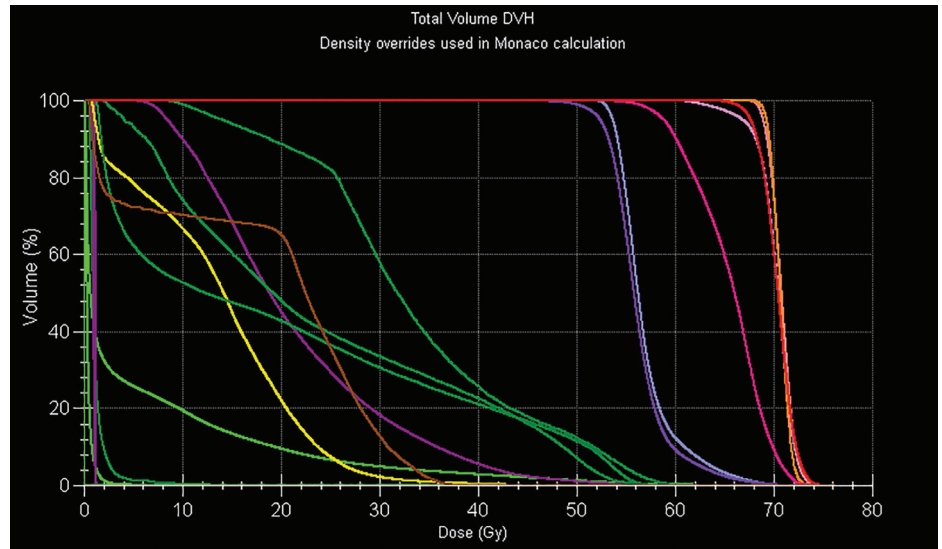
Projekt QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic)

Na podkladě metaanalýz byly definovány dose constraints pro kritické orgány jako určité kritické body průběhu křivek v DVH. Je tedy doporučeno, jaký maximální objem může být ozařen určitou dávkou tak, aby byla zajištěna přijatelná pravděpodobnost vážných nežádoucích účinků. Obvykle se jedná o riziko závažnějších forem pozdní toxicity < 5 %, ale u některých orgánů, jejichž poškození by kriticky narušilo kvalitu života (např. vznik míšní léze nebo výpadek optických drah), je limit mnohem přísnější (10, 11). Pro orgány se sériovým uspořádáním funkčních podjednotek (např. mícha, chiasma opticum) je posuzována zejména maximální dávka, případně dávka v 1 % objemu nebo ve 3 mm³. U orgánů s paralelním uspořádáním funkčních podjednotek (plíce, játra) je posuzován spíše objem zatížený vyššími dávkami (např. oblast plicí zatížená dávkou nad 20 Gy má být menší než 30 % plicní tkáně), ale malý okresek zatížený vysokou dávkou je dobře akceptovatelný, protože eventuální poškození zde nenaruší funkci orgánu. Křivka DVH pro určitý orgán by se tedy měla v celém svém průběhu nacházet pod definovanými dose constraints. Nejrozsáhlejší soubor doporučení byl publikován v rámci projektu QUANTEC (Quantitative Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic) (10, 11) (Tab. 1).

Koncept ekvivalentní uniformní dávky (EUD) a modelování pravděpodobnosti toxicity zdravých tkání (NTCP)

Pro účely modelování nežádoucích účinků ozařování byly vyvinuty výpočty převádějící informaci z křivek v DVH do menšího množství veličin bez ztráty podstatných informací.

Obr. 2. Kumulativní dose-volume histogram (DVH). Karcinom laryngu T2N0M0, ozařovací technika VMAT-SIB, přístroj Versa HD (Elekta). Křivky popisující dávkové pokrytí cílových objemů a zátěž rizikových struktur: oranžová – GTV, lososová – CTV 69,96 Gy, červená – PTV 69,96 Gy, světle růžová – CTV 59,4 Gy, magenta – PTV 59,4 Gy, světle fialová – CTV 54,12 Gy, tmavě fialová – PTV 54,12 Gy, ostatní křivky – rizikové orgány



Tab. 1. Výběr z dose constraints dle projektu QUANTEC pro orgány relevantní při radioterapii karcinomů hlavy a krku. Podle (11)

Orgán	Dávka	Typ toxicity	Pravděpodobnost rozvoje toxicity
Cochlea	$D_{\text{mean}} \leq 45 \text{ Gy}$	Senzoricko-neurální ztráta sluchu	< 30 %
Mozkový kmen	$D_{\text{max}} < 54 \text{ Gy}$	Neuropatie nebo nekróza	< 5 %
Mozkový kmen	$D (1-10 \text{ ccm}) \leq 59 \text{ Gy}$	Neuropatie nebo nekróza	< 5 %
Mícha	$D_{\text{max}} < 50 \text{ Gy}$	Myelopatie	0,2 %
Mícha	$D_{\text{max}} < 60 \text{ Gy}$	Myelopatie	6 %
Mícha	$D_{\text{max}} < 69 \text{ Gy}$	Myelopatie	50 %
Glandula parotis bilaterální	$D_{\text{mean}} \leq 25 \text{ Gy}$	Produkce slin < 25 %	< 20 %
Glandula parotis bilaterální	$D_{\text{mean}} \leq 39 \text{ Gy}$	Produkce slin < 25 %	< 50 %
Glandula parotis unilaterální	$D_{\text{mean}} \leq 20 \text{ Gy}$	Produkce slin < 25 %	< 20 %
Constrictor pharyngis	$D_{\text{mean}} \leq 50 \text{ Gy}$	Symptomatická dysfagie nebo aspirace	< 20 %
Larynx	$D_{\text{max}} < 66 \text{ Gy}$	Hlasová dysfunkce	< 20 %
Larynx	$D_{\text{mean}} < 50 \text{ Gy}$	Aspirace	< 30 %
Larynx	$D_{\text{mean}} < 44 \text{ Gy}$	Edém	< 20 %
Larynx	$V50 < 27 \%$	Edém	< 20 %

Široce užívaný je zejména koncept vztahů mezi objemem a dávkou – výpočet ekvivalentní uniformní dávky (EUD). Vyjadřuje vztah, ve kterém dva odlišné režimy charakterizované různými dávkami na určité objemy tkání vedou ke stejnému poškození tkání (1).

I přes dobrou praktickou využitelnost DVH a souvisejících nástrojů byla snaha nalézt model, který by na podkladě informací o ozařovacích podmínkách vyjádřil pravděpodobnost výskytu nežádoucích účinků ve formě spojitě veličiny. Toto je realizováno v analytickém modelování NTCP (Normal Tissue Complication Probability), kde se pracuje se vztahem mezi dávkou záření, objemem orgánu a pravděpodobností vzniku komplikace. NTCP vyjadřuje

pravděpodobnost rozvoje akutní nebo pozdní toxicity a podle autorů se nazývá Lyman-Kutcher-Burman (LKB) model (1). Pro správnou interpretaci NTCP získané pomocí různých radiobiologických modelů je třeba mít představu o vstupních datech a způsobech výpočtů, protože zdánlivě přesná hodnota výsledku může být zatížena nepřesnostmi a poskytuje pouze částečnou informaci.

Modelování toxicity zdravých tkání s využitím metod umělé inteligence

NTCP modely predikují pravděpodobnost vzniku komplikace na základě dávek z DVH. Pokud jsou do radiobiologických modelů

zahrnuty i biologické ukazatele, je možné dosahovat lepší predikční schopnosti NTCP modelování (12, 13).

Umělá inteligence (AI) zejména v podobě algoritmů strojového učení (Machine Learning – ML) je v radiační onkologii využívána v mnoha oblastech – pro konturaci cílových objemů, při plánování léčby, v metodách fyzikálního zajištění kvality i v modelování odpovědi nádoru na léčbu a modelování nežádoucích účinků léčby (13). Strojové učení, které je považováno v jistém smyslu za podмноžinu metod umělé inteligence (i když se tyto pojmy často zaměňují), představuje jednu z nejprogresivnějších a nejpoužívanějších metod pro zpracování a analýzu velkých objemů dat. Výpočetní systém se naučí zpracovávat určitý typ dat a poté, co je potvrzena správnost využívaných algoritmů, může počítač zpracovávat data samostatně vysokou rychlostí (14, 15). Moderní radiobiologické nástroje s využitím strojového učení umožňují využití heterogenních dat k predikci individuální pravděpodobnosti toxicity po záření – klinické údaje, kvalitativní parametry z 3D dávkové distribuce (dosimické znaky), biologické znaky, konturace a anatomické 3D charakteristiky struktur na snímcích zobrazovacích metod (radiomické znaky) (16, 17, 18).

Jako příklad je možné uvést analýzy zátěže slinných žláz při radioterapii hlavy a krku. Po ozáření dochází ve slinných žlázách ke ztrátě buněk i sekrečních granul a k atrofii žlázy, což vede k redukci tvorby slin. Akutní a chronická xerostomie významně ovlivňují kvalitu života pacienta po léčbě, a proto je šetření slinných žláz jedním ze základních pravidel správného plánování radioterapie v oblasti hlavy a krku. Smrštění příušních a submandibulárních žláz během radioterapie a v následujícím období bylo potvrzeno výzkumy, přičemž míra zmenšení žláz byla spojena se střední dávkou na tyto žlázy (19). Byla však publikována řada radiobiologických modelů, které ukázaly silnější prediktivní význam dávky na konkrétní část příušní žlázy, kde je vyšší zastoupení kmenových buněk (20), nebo význam strmosti spádu dávky v oblasti parotidy (21) pro rozvoj xerostomie po ozáření. I výsledky dalších radiobiologických výzkumů s využitím radiomiky a strojového učení podporují prostorový vztah dávky a účinku v oblasti příušních žláz (12, 13, 16), ale pro ověření těchto skutečností a vývoj spolehlivého radiobiologického modelu bylo třeba provést rozsáhlejší studii (22, 23).

Prediktivní modely založené na principech ML mohou prohloubit pochopení poradiační toxicity a do budoucna mohou přispět k in-

dividualizaci léčebného přístupu specificky pro konkrétního pacienta k dosažení maximálního léčebného přínosu a minimalizace toxicity (13).

Závěr

Radioterapie patří k nejúčinnějším modalitám onkologické léčby, ale její využití je zatíženo rizikem rozvoje nežádoucích účinků. Závažnost akutních a pozdních projevů je variabilní a závisí na biologických a klinických charakteristikách, dávkovém zatížení rizikových struktur a radiomických faktorech. Pravděpodobnost toxicity zdravých tkání je popisována radiobiologickými nástroji a modely – v praxi je rozšířený projekt QUANTEC a radiobiologické modelování na podkladě EUD a NTCP. Dosud publikované radiometrické studie s nástroji umělé inteligence zpracovávajícími pestrou škálu heterogenních znaků poskytují slibné výsledky, jež by mohly vést do budoucna k individualizaci léčebných postupů na podkladě podrobné analýzy rizik. Dostupné údaje jsou však zatím limitované a před klinickou implementací radiobiologických modelů pro predikci toxicity radioterapie by bylo třeba ověření na rozsáhlejších datasetech a v kontextu klinických studií.

LITERATURA

1. Šlampa P, et al. Radiační onkologie. Praha: Maxdorf; 2021.
2. Krupa P. Jak zvládnout nežádoucí účinky radioterapie. Onkologie. 2020;14(Suppl. C):24-29.
3. Hynková L, Doleželová H. Nežádoucí účinky radioterapie a podpůrná léčba u radioterapie nádorů hlavy a krku. Onkologie. 2008;2(2):88-90.
4. King SN, Dunlap NE, Tennant PA, et al. Pathophysiology of Radiation-Induced Dysphagia in Head and Neck Cancer. Dysphagia. 2016;31(3):339-351.
5. Lohynská R, Jirkovská M, Krátká Z. Časový faktor v radikální radioterapii nádorů hlavy a krku. Postgraduální medicína. 2020;2:115-120.
6. Pechačová Z, Lohynská R. Klinická aplikace principů časového faktoru v radioterapii při kompenzaci přerušení ozařovací série. Klin Onkol. 2021;34(6):455-462.
7. Lohynská R, Pechačová Z, Mazaně E, et al. Radioterapie a radiosenzitivní syndromy u mutací genů reparace DNA. Klin Onkol. 2022;35(2):119-127.
8. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21(1):109-122.
9. Kehwar TS. Analytical approach to estimate normal tissue complication probability using best fit of normal tissue tolerance doses into the NTCP equation of the linear quadratic model. J Cancer Res Ther. 2005;1(3):168-179.
10. Bentzen SM, Constine LS, Deasy JO, et al. Quantitative

- Analyses of Normal Tissue Effects in the Clinic (QUANTEC): an introduction to the scientific issues. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S3-9.
11. Marks LB, Yorke ED, Jackson A, et al. Use of normal tissue complication probability models in the clinic. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010;76(3 Suppl):S10-19.
12. Beetz I, Schilstra C, Burlage FR, et al. Development of NTCP models for head and neck cancer patients treated with three-dimensional conformal radiotherapy for xerostomia and sticky saliva: the role of dosimetric and clinical factors. Radiother Oncol. 2012;105(1):86-93.
13. Sheikh K, Lee SH, Cheng Z, et al. Predicting acute radiation induced xerostomia in head and neck Cancer using MR and CT Radiomics of parotid and submandibular glands. Radiation Oncology. 2019;14(1).
14. Isaksson LJ, Pepa M, Zaffaroni M, et al. Machine Learning-Based Models for Prediction of Toxicity Outcomes in Radiotherapy. Front Oncol 2020;10.
15. IBM Data and AI team. AI vs. Machine Learning vs. Deep Learning vs. Neural Networks: What's the difference? Available from: <https://www.ibm.com/blog/ai-vs-machine-learning-vs-deep-learning-vs-neural-networks>. (cited 26.11.2023).
16. Gabrys HS, Buettner F, Sterzing F, et al. Design and selection of machine learning methods using radiomics and dosimetrics for normal tissue complication probability modeling

of xerostomia. Front Oncol. 2018;8:35.

17. Chinnery T, Arifin A, Tay KY, et al. Utilizing Artificial Intelligence for Head and Neck Cancer Outcomes Prediction From Imaging. Canadian Association of Radiologists Journal. 2021;72(1):73-85.
18. Bang C, Bernard G, Le WT, et al. Artificial intelligence to predict outcomes of head and neck radiotherapy. Clin Transl Radiat Oncol. 2023;39:100590.
19. Wu VWC, Leung KY. A Review on the Assessment of Radiation Induced Salivary Gland Damage After Radiotherapy. Front Oncol. 2019;9:1090.
20. Van Luick P, Pringle S, Deasy JO, et al. Sparing the region of the salivary gland containing stem cells preserves saliva production after radiotherapy for head and neck cancer. Sci Transl Med. 2015;7:305ra147.
21. Buettner F, Miah AB, Gulliford SL, et al. Novel approaches to improve the therapeutic index of head and neck radiotherapy: an analysis of data from the PARSORT randomized phase III trial. Radiother Oncol. 2012;103:82-87.
22. Rancati T, Fiorino C. Modelling radiotherapy side effects: practical applications for planning optimisation. Boca Raton, CRC Press/Taylor & Francis Group; 2019.
23. Carbonara R, Bonomo P, Di Rito A, et al. Investigation of Radiation-Induced Toxicity in Head and Neck Cancer Patients through Radiomics and Machine Learning: A Systematic Review. J Oncol. 2021;2021:5566508.